



Comunicación Corta

Toma de decisiones en la práctica clínica: Propuesta de un enfoque basado en evidencia "4E"

Decision-making in clinical practice: "4E" evidence-based framework proposal

Carlos Alva-Díaz^{1,2,a}; Víctor Velásquez-Rimachi^{1,3,4,b}; Joel Sequeiros^{5,a}; Kevin Pacheco-Barrios^{6,7,8,c}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.839>

RESUMEN

Introducción: Las decisiones humanas son parcialmente racionales. En medicina, los escenarios críticos dificultan la toma de decisiones (TD). En esta revisión, proponemos el enfoque "4E" para mejorar la TD de intervenciones. Las "4E" incluyen decisiones: "eficaces" cuando las intervenciones han sido probadas en entornos controlados, "efectivas" cuando las intervenciones han sido probadas en entornos clínicos no controlados o pragmáticos, "eficientes" cuando los beneficios de una nueva intervención se evalúan con relación a sus costos, y decisiones que promuevan "equidad" cuando estas intervenciones se recomiendan de acuerdo con las necesidades del paciente, evitando barreras. El uso de este enfoque podría mejorar la TD en la práctica clínica, pero no es suficiente para garantizar su incorporación y uso. También es importante promover una dinámica organizativa, institucional y política de los sistemas de salud que promuevan el uso crítico de la evidencia para tomar decisiones.

Palabras Clave: medicina basada en evidencia, gestión clínica, toma de decisiones (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Human decisions are partially rational. In medicine, critical scenarios make decide-making (DM) difficult. In this review, we propose the "4E" approach to improve the DM of interventions. The "4E" approach includes decisions: "effectual" when interventions have been tested in controlled settings, "effective" when interventions have been tested in uncontrolled or pragmatic clinical settings, "efficient" when the benefits of a new intervention are evaluated by its costs, and decisions that promote "equity" when these interventions are recommended according to the needs of the patient, avoiding barriers. Using this approach could improve DM in clinical practice, but it is not enough to guarantee its incorporation and use. It is also essential to promote the organizational, institutional, and political dynamics of health systems that promote evidence's critical use to make decisions.

Keywords: evidence-based medicine, clinical management, decision-making process. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Grupo de Investigación Neurociencia, Efectividad Clínica y Salud Pública, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
 2. Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
 3. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
 4. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
 5. Department of Neurology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, USA.
 6. Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.
 7. SYNOPSIS Mental Health and Neurology, Non-Profit organization, Lima, Perú.
 8. Neuromodulation Center and Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital and Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.
- a. Médico cirujano, Especialista en Neurología.
b. Médico cirujano.
c. Médico cirujano, Magister en Neurociencias.

ORCID

1. Carlos Alva-Díaz / [0000-0003-3584-7298](https://orcid.org/0000-0003-3584-7298)
2. Víctor Velásquez-Rimachi / [0000-0002-9350-7171](https://orcid.org/0000-0002-9350-7171)
3. Joel Sequeiros / [0000-0003-2687-8674](https://orcid.org/0000-0003-2687-8674)
4. Kevin Pacheco-Barrios / [0000-0002-7166-2816](https://orcid.org/0000-0002-7166-2816)

CORRESPONDENCIA

Carlos Alva-Díaz
Dirección: Panamericana Sur km 19. Lima 42, Perú
Teléfono: +51 975 202 947

EMAIL

calvad@cientifica.edu.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 02/06/2021
Aceptado: 16/01/2022

COMO CITAR

Alva-Díaz C, Velásquez-Rimachi V, Sequeiros J, Pacheco-Barrios K. Toma de decisiones en la práctica clínica: Propuesta de un enfoque basado en evidencia "4E". Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 19 de junio de 2022 [citado 19 de junio de 2022];15(1):86-90. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.839>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

Desde Adam Smith, las teorías económicas proponen que la toma de decisiones (TD) son racionales, si son informadas⁽¹⁾. Sin embargo, nuevas investigaciones muestran que sólo serían parcialmente racionales, ya que integran otros factores como las emociones, solidaridad, sesgos cognitivos, heurística y experiencia previa⁽²⁾.

Daniel Kahneman^(3,4), plantea que el ser humano toma decisiones mediante dos sistemas hipotéticos diferentes pero interrelacionados (Tabla 1):

- “Sistema 1” o automático: inmediato, intuitivo y emocional, que permiten resolver las tareas simples como cruzar la calle ante un semáforo en verde o, en el área médica, aplicar antipiréticos a una persona con fiebre.
- “Sistema 2” o deliberativo: prolongado, racional y de mayor marco informativo, que permiten resolver tareas complejas como decidir ante un semáforo en amarillo o determinar la causa de fiebre e indicar un tratamiento específico.

Tabla 1. Situación y sistemas de toma de decisiones en la práctica clínica neurológica.

Situación hipotética	“Sistema 1”	“Sistema 2”
Paciente adulto mayor con hemiparesia de instalación aguda y niveles elevados de presión arterial (180/90 mmHg).	Administrar antihipertensivo inmediatamente.	Realizar estudios de neuroimagen y según los resultados decidir si requiere o no el uso de antihipertensivo inmediato.

Estos dos sistemas teóricos no se basan en un sistema neurológico binario, sólo simplifican conceptualmente el proceso complejo de muchos sustratos neurofisiológicos^(5,6). Según estudios de neuroimagen funcional⁽⁶⁾, los sistemas neuroanatómicos implicados en TD son circuitos: a) corticales: prefrontal-ventromedial (evalúa el desenlace esperado), orbito fronto-medial (el desenlace obtenido), orbito fronto-lateral (asignación de un valor específico), prefrontal anterior (evalúa decisiones alternas), cíngulo anterior e ínsula (prevenir pérdidas o daños); b) subcorticales: sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales (sensación placentera inmediata), amígdala (componente emocional) y núcleos basales (para actividades habituales).

La propuesta de Kahneman, a pesar de la simplificación⁽⁷⁾, permite explicar que la mayor parte de las situaciones diarias, requieren soluciones simples pero inmediatas y son resueltas con el “sistema 1” (predominantemente subcortical); sin embargo bajo ciertas circunstancias (sin estrés, información disponible, etc.) ciertos procesos cognitivos más complejos serían procesados por el “sistema 2” (predominantemente cortical) ponderando pros, contras, costes y efectos en la TD.

En esta revisión analizamos la TD en el quehacer médico y

proponemos un marco teórico de “4E” (“eficacia”, “efectividad”, “eficiencia” y “equidad”) para mejorarlo, promoviendo un “sistema 1 y 2” alimentado por la mejor evidencia disponible y guiado por los valores-circunstancias de los pacientes.

DESARROLLO

Toma de decisiones y el error médico

La TD en la atención a pacientes en general, muchas veces se da en escenarios críticos y de alta incertidumbre, por lo que dichas decisiones estarían afectadas por factores similares a los escenarios económicos.

Los errores médicos son frecuentes, se ha estimado que hasta 98.000 personas mueren en un año por errores médicos hospitalarios⁽⁸⁾. El paradigma cognitivo de la TD nos permite entender qué factores podrían contribuir a explicar y controlarlos, evitando sus consecuencias.

Los errores surgen en cualquier etapa del proceso de TD, en la automática (sistema 1) - p.e., prescripciones inadecuadas basadas en recomendación de expertos o por influencia del marketing farmacéutico - como en la deliberativa (sistema 2) - p.e., no incorporar o entender críticamente nueva información disponible para decidir sobre alternativas de solución^(3,4) (Figura 1).

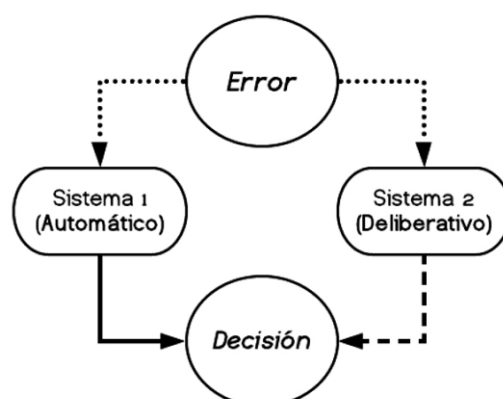


Figura 1.
Errores en la toma de decisiones.

La medicina científica y la toma de decisiones sanitarias

La medicina basada en evidencias (MBE) se propone como el uso de la mejor evidencia científica disponible, la experiencia del profesional sanitario y los valores-circunstancias del paciente para la solución de sus problemas de salud^(9,10). Este enfoque propone usar críticamente evidencia, con lo cual optimizaría los recursos informativos para la TD, reduciendo el riesgo de errores médicos, tanto para las decisiones automáticas en situaciones comunes como las deliberativas en las complejas.

En la tabla 1 mostramos una situación hipotética en la TD del área de neurología vascular, en las cuales se usa tanto el sistema 1 como 2, luego de que la información es evaluada e integrada en los sistemas cognitivos del neurólogo tratante. Sin embargo, la alta tasa de producción científica obliga a

contar con un enfoque que nos permita organizar y sintetizar la información para ser evaluada y utilizada.

Proponemos un enfoque "4E" desde la MBE que sistematice la evidencia de intervenciones (preventivas, diagnósticas o terapéuticas) para obtener decisiones eficaces, efectivas, eficientes y que promuevan equidad: Decisiones eficaces de intervenciones probadas en escenarios controlados ("paciente ideal"), de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Decisiones efectivas en escenarios no controlados ("paciente real"), de los ensayos clínicos pragmáticos o estudios de "Real world" (ECP-RW). Decisiones eficientes donde se evalúen los beneficios en relación con sus costos, propio de las evaluaciones económicas (EE). Decisiones que promueven equidad cuando son recomendadas de acuerdo a las necesidades de cada paciente, evitando barreras económicas, geográficas o sociales; y se contienen en Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia o Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (GPC-BE/ETS) que usen una metodología estandarizada, como el Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁽¹¹⁾, seguidas de un adecuado plan de implementación adaptado según un sistema de salud específico. (Figura 2).



Figura 2.
Enfoque "4E" desde la MBE.

Desarrollaremos cada etapa de este enfoque usando como ejemplo el caso de pacientes con ictus isquémico y el uso de trombólisis, resaltando la importancia de definir la población, intervenciones, controles y los desenlaces principales en la tabla 2. Sin embargo, dada la amplitud de este enfoque podría a su vez ser aplicable en escenarios de investigación o en la TD en salud pública, para lo que se debería tener consideraciones como la constitución de equipos metodológicos y presupuestos específicos.

Tabla 2. Diseños de estudios para evaluar eficacia, efectividad, costo efectividad y promover equidad: ejemplos del área de enfermedad cerebrovascular.

Estudio	Población	I/C	Desenlaces	Resultado principal (I/C)
Eficacia				
ECA: ECASS III (2008) (12)	Pacientes de 18-80 años con ictus isquémico moderado/severo (NIHSS<25) y TE entre 3-4,5 horas.	Trombólisis con alteplase 0.9 mg/kg (N=1515) vs. Placebo (N=1520)	Discapacidad ausente o leve (mRS 0-1) a los 90 días	mRS 0-1 a los 90 días: 52,4% vs 45,2% (RR: 1,16; IC95% 1,01-1,34; p=0,04) (a favor de la intervención).
RS: Wardlaw 2014 (13)	10 estudios incluidos de pacientes con ictus isquémico por TC o RMN.	Trombolítico en cualquier dosis, por vía endovenosa o intraarterial (N=3483) vs Placebo o no trombólisis (N=3404)	Discapacidad ausente o leve (mRS 0-1) al finalizar seguimiento	mRS 0-1 al finalizar seguimiento: OR: 1,29; IC95% 1,16-1,43; Chi2=21,16; I2 =57%; p<0.00001 (a favor de la intervención)-
Efectividad				
Estudio de Real-world: Betts 2016 (14). Estudio de cohorte prospectiva	Pacientes de 18-80 años con al menos una hospitalización por ictus isquémico sin contraindicaciones para trombólisis	Trombólisis (N=513) vs no trombólisis (N=513)	Tiempo de independencia (mRS 0-2 a los 90 días)	Tiempo de independencia HR: 1,42; IC95% 1,17-1,71; p<0.001. (a favor de la intervención).
Eficiencia				
Araújo (2010) (15) Brasil. Estudio Costo/Utilidad (Modelo de Markov)	Pacientes >18 años con ACVi	Trombólisis antes de las 3 horas vs. tratamiento conservador	QALY: Incapacidad por secuelas que comprometen la calidad de vida de pacientes post-ACVi en un año.	ICER: \$28,956 por QALY ganado usando trombólisis vs. tratamiento conservador. Resultado costoeffectivo (umbral de \$29,100).
Promoviendo equidad				
GPC-BE (Sistema)	Población	I/C	Recomendación	
AHA-ASA 2018 (16) (AHA/ASA)	Pacientes de 18-80 años con ACVi moderado/severo (NIHSS<25) y TE entre 3-4,5 horas.	Trombólisis vs no trombólisis	-Trombólisis antes de las 3 horas Recomendación I Nivel de evidencia A -Trombólisis 3-4,5 horas	
AUSTRALIAN GPC -STROKE (17) (GRADE)	Pacientes de 18-80 años con ACVi moderado/severo (NIHSS<25) y TE entre 3-4,5 horas.	Trombólisis vs no trombólisis	Para los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico potencialmente incapacitante dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio que cumplen con los criterios específicos de elegibilidad, la trombólisis intravenosa debe administrarse lo antes posible después del inicio del accidente cerebrovascular. (Recomendación fuerte)	
GPC ACV-IETSI 2018 (18) (GRADE)	Pacientes de 18-80 años con ACVi moderado/severo (NIHSS<25) y TE entre 3-4,5 horas.	Trombólisis vs no trombólisis	En pacientes con ACVi que cumplan criterios de elegibilidad, se recomienda usar trombólisis endovenosa inmediatamente dentro de las 4.5 h del inicio de síntomas. (Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia: moderada ⊕⊕⊕○).	

(I/C: Intervención/ Comparador); ECA: Ensayo clínico aleatorizado, ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: Modified Rankin scale; RS: Revisión sistemática; TC: Tomografía computarizada; RMN: Resonancia Magnética nuclear; RR: Riesgo relativo; OR: Odds Ratio; HR: Hazard Ratio; QALY: Quality adjusted life years; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; CE: Costo-efectividad; GPC-BE: Guía de práctica clínica basada en evidencia; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Decisiones eficaces

Los ECA son estudios experimentales, donde los pacientes son seleccionados de acuerdo a estrictos criterios vigilando la adherencia y otros factores que pudiesen alterar la relación entre el tratamiento y los resultados a alcanzar (validez interna)⁽¹⁹⁾. Se prefieren resultados terapéuticos críticos como reducir la morbi-mortalidad o mejorar la calidad de vida; y resultados importantes, pero no críticos (subrogados) como reducir la presión arterial o la glicemia que se asocian a objetivos críticos. También se prueban para objetivos secundarios, ni críticos ni importantes, como alivio de síntomas (ej. flatulencia) o cambios en medidas fisiológicas que revelan información importante o permite plantear nuevas hipótesis terapéuticas⁽²⁰⁾. Caso ECASS III (Tabla 2).

La eficacia terapéutica resulta de alcanzar los objetivos críticos o importantes en escenarios controlados donde los beneficios superan los daños⁽¹⁰⁾. Se cuestionan que estos escenarios controlados difieren de la práctica asistencial donde se brinda atención a pacientes con comorbilidades y menor adherencia terapéutica (menor generalizabilidad). Se duda de sus resultados publicados por sesgos y conflicto de interés debido a sus financiamientos⁽²¹⁾.

Decisiones efectivas

Los ECP-RW, experimentales controlados (EC pragmáticos) u observacionales prospectivos, se realizan para verificar los beneficios y riesgos de nuevas intervenciones que ya cuentan con autorización de entidades regulatorias. En escenarios de práctica asistencial real, incluyendo pacientes comórbidos, con potenciales factores confusores o riesgos de adherencia (mayor generalizabilidad)⁽²²⁾. Caso Betts 2016 (Tabla 2).

La efectividad terapéutica en salud resultaría de alcanzar los objetivos propuestos en escenarios reales o menos controlados, donde las condiciones de atención son semejantes a los de la práctica asistencial. Estos estudios se complementan con los ECAS, pudiendo confirmar o contradecir la generalizabilidad de intervenciones eficaces, pero no efectivas.

Decisiones eficientes

Las EE comparan 2 alternativas de intervención en relación con sus beneficios y costos. Utilizan diferentes modelos matemático-económicos (árboles de decisión, modelos de Markov, etc.), perspectivas temporales, de gasto (del médico, del paciente, de la institución o de la sociedad) y de contexto. Existen diferentes tipos de EE: costo-minimización, costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio⁽²³⁾ e incluso los análisis de impacto presupuestario para decidir si una intervención es financiable⁽²⁴⁾.

La costo-efectividad en salud resultaría de alcanzar los mejores resultados en salud a costos razonables, siendo su principal indicador la “razón de costo-efectividad incremental” (ICER, por sus siglas en inglés). Además de usarse como un indicador comparativo entre alternativas terapéuticas, el ICER puede compararse con un determinado umbral de costo-efectividad que cada país o institución estima concluyendo si una intervención es o no costo-

efectiva. En pacientes con ictus isquémico, la trombólisis después de haber obtenido resultados eficaces y efectivos, el siguiente paso es evaluar si esa intervención es eficiente (Tabla 2).

Promoviendo equidad en salud

Las GPC-BE y ETS cuando se realizan bajo metodologías estandarizadas y transparentes (revisión sistemática, evaluación de calidad, síntesis de evidencia y sistema de formulación de recomendaciones) proponen recomendaciones de intervenciones eficaces, efectivas y/o costo-efectivas, que permiten guiar y estandarizar la práctica asistencial y sanitaria, promoviendo equidad en salud. Aunque no siempre se logra obtener las mejores evidencias para alcanzar estos tres objetivos, el estándar mínimo en las que las recomendaciones deben basarse es la seguridad y eficacia de las intervenciones. Cuando estas son de elevado costo, la realización de estudios de costo-efectividad es un paso necesario para formular recomendaciones⁽²⁵⁾.

Las GPC y ETS al promover el uso adecuado de intervenciones en salud, podrían mejorar los indicadores de morbimortalidad y reducir los gastos innecesarios de los sistemas sanitarios⁽²⁶⁾. Promueven la equidad al establecer criterios clínicos objetivos que permitan valorarse en cada paciente para decidir usar determinadas intervenciones sanitarias, y no excluirlas por barreras económicas, geográficas o culturales, o incluso debido a prácticas médicas arraigadas pero inadecuadas. Además, cuando son bien elaboradas incluyen la perspectiva de los pacientes y/o cuidadores. Finalmente, es importante un plan de implementación de GPC, ya que se necesita un análisis contextual e institucional para que las recomendaciones logren aplicarse. Recomendaciones sobre trombólisis son ya un consenso entre GPC neurológicas basadas en evidencia (Tabla 2).

Existen limitaciones que afectaría la aplicabilidad del enfoque 4E relacionadas a la poca disponibilidad de evidencia médica confiable para los diferentes contextos y realidades de cada país o localidad, además de la disposición del profesional de la salud para aplicar el esquema completo debido a aspectos relacionados con los tiempos de atención de los que se disponen en escenarios clínicos y de gestión. Sin embargo se podrían aplicar estrategias diferenciadas de acuerdo a los escenarios de TD, ya sean clínicas o de salud pública. Estrategias de tipo educativas, uso de tecnologías de información o administrativas podrían hacer más factible su aplicación.

CONCLUSIONES

El uso del enfoque de MBE mejora el proceso de TD, tanto las automáticas (“sistema 1”) como las deliberativas (“sistema 2”). Permite reducir el riesgo de error al mejorar la elección de las alternativas terapéuticas, reducir la variabilidad asistencial, mejorar las decisiones sobre el financiamiento de tecnologías sanitarias y promover equidad.

Existen factores que dificultan su aplicación. Desde personales, como mantener prácticas rutinarias arraigadas

pero inadecuadas; intereses económicos particulares al indicar terapias de menor eficacia y mayor costo; desconfianza infundada para usar GPC-BE/ETS. Hasta institucionales, limitado acceso a nuevas intervenciones por bajos presupuestos, gestiones ineficientes o prácticas asistenciales desactualizadas.

Es un paso clave contar con evidencias confiables de intervenciones de alta calidad, pero no suficiente para garantizar su incorporación y uso. También es importante promover una dinámica organizativa, institucional, y política en sistemas sanitarios para conseguir una cultura de lectura crítica de la evidencia, que permita una mejor atención de pacientes y una mejora de los indicadores de salud de cada país. Proponemos este enfoque para organizar el marco de información y tomar mejores decisiones, que guíen una práctica clínica y sanitaria que alcance las 4E: Eficacia, Efectividad, Eficiencia y Equidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith A. The wealth of nations [1776]: na; 1937. Disponible: <https://www.birdvilleschools.net/cms/lib/TX01000797/Centricity/Domain/6027/Adam%20Smith%20Wealth%20of%20Nations%20Excerpt.pdf>
- Thaler RH, Gansler LJ. Misbehaving: The making of behavioral economics: WW Norton New York; 2015.
- Kahneman D. Thinking, fast and slow: Macmillan; 2011.
- Tversky A, Kahneman D. Rational Choice and the Framing of Decisions: University of Chicago Press; 1986. S251-S278 p.
- Gronchi G, Giovannelli F. Dual Process Theory of Thought and Default Mode Network: A Possible Neural Foundation of Fast Thinking. *Frontiers in psychology*. 2018;9:1237. DOI: [10.3389/fpsyg.2018.01237](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01237)
- Rushworth MFS, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*. 2011;70(6):1054-69.
- Evans JSBT, Stanovich KE. Dual-process theories of higher cognition: Advancing the debate. *Perspectives on psychological science*. 2013;8(3):223-41.
- Donaldson MS, Corrigan JM, Kohn LT. To err is human: building a safer health system: National Academies Press; 2000.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
- Díaz CA, Quispe WA, Becerra YB, Mostajo JG, Rosario MH, Rosario ACH. ¿ La medicina científica y el programa Medicina Basada en Evidencia han fracasado? *Educación Médica*. 2018;19:198-202.
- Cerda J. Glosario de términos utilizados en evaluación económica de la salud. *Revista médica de Chile*. 2010;138:76-8.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7).
- Betts KA, Hurley D, Song J, Sajeev G, Guo J, Du EX, et al. Real-world outcomes of acute ischemic stroke treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(9):1996-2003.
- Araújo DV, Teich V, Passos RBF, Martins SCO. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95(1):12-20.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e99.
- Health AMO. Clinical Guidelines for Stroke Management: Australian Ministry of Health; 2017 [Available from: <https://strokefoundation.org.au/What-we-do/Treatment-programs/Clinical-guidelines>].
- Sequeiros Chirinos JM, Camarena Flores C, Durand Castro W. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la etapa aguda del ataque cerebrovascular isquémico. *Acta Médica Peruana*. 2018.
- Pascual J, De Pablo I, Gálvez MA, Hernández D. El ensayo clínico (I): conceptos generales. *Nefrología*. 2005;25(5):493-9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):395-400.
- Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials*. 2017;18(1):122.
- Zuidegeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, Irving E, van Thiel GJM, Grobbee DE, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *Journal of clinical epidemiology*. 2017;88:7-13.
- Zárate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Revista médica de Chile*. 2010;138:93-7.
- Ulises Garay O, Caporale JE, Pichón-Rivière A, García Martí S, Mac Mullen M, Augustovski F. El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011;28(3):540-7.
- Alva Díaz C, García-Mostajo JA, Gil-Olivares F, Timana R, Pimentel P, Canelo-Aybar C. Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*. 2017;34(4):317-22.
- Alva Díaz C, García-Mostajo JA, Gil-Olivares F, Timana R, Pimentel P, Canelo-Aybar C. Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*. 2017;34:317-22.